



関西学院大学リポジトリ

Kwansei Gakuin University Repository

グルココルチコイドは神経幹細胞のグリア細胞分化を制御する

著者	文元 和弘
発行年	2018
URL	http://hdl.handle.net/10236/00028003

2018 年度修士論文要旨

グルココルチコイドは神経幹細胞の

グリア細胞分化を制御する

関西学院大学大学院理工学研究科
生命科学専攻 平井研究室 文元和弘

ストレスによって副腎皮質から分泌されるグルココルチコイド (GC) は、うつ病発症の原因として注目されている。持続的な強いストレスによって過剰になった血中の GC が脳に作用することで、抑うつ症状を引き起こすのではないかと考えられている。さらに近年の動物を用いた研究によって、妊娠中の母親が強いストレスを受けると、母親由来の GC が胎児の脳の発達にも影響を及ぼし、成長後にうつ様症状を引き起こしやすいということが明らかになっているが、その詳しいメカニズムは明らかになっていない。発達中の胎児の脳では、神経幹細胞が盛んに増殖・分化することで、ニューロンやグリア細胞（アストロサイトやオリゴデンドロサイト）といった機能の異なる細胞を産生している。

本研究では「母体に由来する過剰な GC が、胎児の脳の発達、特に神経幹細胞の分化過程に影響を与える」という仮説を立て、検証することを目的とした。胎生 14.5 日齢のラット胎仔終脳より、培養した神経幹細胞を、増殖培地で 3 日間、さらに分化誘導培地で 5 日間培養した。高ストレス時に活性化する GC 受容体 (GR) と高親和性をもつ合成 GC、デキサメサゾン (Dex) を神経幹細胞に作用させることで、*in vitro* において高ストレス状態を再現し、神経幹細胞の分化への影響を解析した。Dex を、分化誘導前の 3 日間作用させると、神経細胞マーカー(MAP2)の発現量には変化が見られなかった一方で、アストロサイトマーカー (S100 β) が上昇し、オリゴデンドロサイトマーカー (CNPase) は減少した。さらに、アストロサイトとオリゴデンドロサイトへの分化に關与す

る Janus kinase (JAK) /signal transducer and activator of transcription (STAT) と mammalian target of rapamycin (mTOR) シグナル経路の活性化が、Dex によってそれぞれ亢進、抑制されていた。さらに Dex によって、EGF receptor (EGFR) の発現量が減少すること、また EGF によって、STAT3 のリン酸化は抑制され、mTOR の発現量は上昇することが明らかとなった。これらの結果から、GC は EGFR の発現を低下させることで STAT3 や mTOR シグナルを調節し、神経幹細胞からグリア細胞への分化過程を制御していることが示唆された。